

Ocitocina em Cesarianas. Qual a Melhor Maneira de Utilizá-la?*

Oxytocin in Cesarean Sections. What Is the Best Way to Use It?

Eduardo Tsuyoshi Yamaguchi, TSA¹, Mônica Maria Sialuly Capel Cardoso, TSA², Marcelo Luis Abramides Torres, TSA³

RESUMO

Yamaguchi ET, Cardoso MMSC, Torres MLA — Ocitocina em Cesarianas. Qual a Melhor Maneira de Utilizá-la?

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A ocitocina é uterotônico utilizado em anestesia obstétrica, cuja administração, tanto profilática quanto terapêutica, justifica-se por reduzir a incidência de hemorragia após o parto. No entanto, ainda não está estabelecido o regime ideal de infusão em cesarianas eletivas. Este estudo tem o intuito de revisar as principais características fisiológicas e farmacológicas da ocitocina e discutir o seu uso racional pelos anestesiológicos, tendo em vista os seus efeitos colaterais.

CONTEÚDO: A ocitocina é produzida pelo hipotálamo e armazenada pela hipófise posterior. No útero ela determina contração da musculatura lisa que é bastante importante para o controle de hemorragia após a dequitação. Ela atua, também, em outros sistemas, sendo relevante a diminuição da resistência vascular periférica com conseqüente hipotensão arterial. As ações extra-uterinas passam a ser importantes quando a ocitocina é feita em altas doses ou em bolus, especialmente em gestantes sob anestesia (seja bloqueio espinal ou anestesia geral) apresentando hipovolemia, ou com alteração prévia no sistema cardiovascular. Diversos regimes de infusão têm sido estudados, variando-se a dose e/ou velocidade de infusão na tentativa de se estabelecer qual a maneira mais adequada de sua utilização.

CONCLUSÕES: A ocitocina permanece como fármaco de primeira escolha para a prevenção e tratamento da atonia uterina após cesariana, especialmente por seu amplo espectro terapêutico. Apesar de estar disponível para a prática clínica há quase 50 anos, ainda não está estabelecido qual o regime adequado de sua infusão em cesarianas. A tendência atual é a utilização em infusão contínua de doses reduzidas, devendo ser evitada a administração em bolus.

Unitermos: ANESTESIA, Regional: raquianestesia, peridural; CIRURGIA, Obstétrica: cesariana; DROGAS: ocitocina.

SUMMARY

Yamaguchi ET, Cardoso MMSC, Torres MLA — Oxytocin in Cesarean Sections. What Is the Best Way to Use It?

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Oxytocin is the uterotonic used in obstetric anesthesia, and its prophylactic and therapeutic administration is justified because it reduces the incidence of postpartum hemorrhage. However, the ideal infusion regimen in elective cesarean sections has not been determined yet. The objective of this study was to review the main physiological and pharmacological characteristics of oxytocin and to discuss its rational use by anesthesiologists in view of its side effects.

CONTENTS: Oxytocin is produced by the hypothalamus and stored in the posterior lobe of the pituitary gland. In the uterus, it causes contraction of the smooth muscle, which is very important to control hemorrhage after uterine emptying. It also affects other systems, and the reduction in peripheral vascular resistance with consequent hypotension is very important. The extra-uterine actions of oxytocin are important when administered in high doses or in bolus, especially in parturients under anesthesia (spinal block or general anesthesia) with hypovolemia or preexistent alterations in the cardiovascular system. Several infusion regimens have been studied, varying the dose and/or the speed of administration, in an attempt to establish the most adequate.

CONCLUSIONS: Due to its wide therapeutic spectrum, oxytocin remains the drug of choice to prevent uterine atony after cesarean sections. Although it has been used for almost 50 years, the adequate infusion regimen in cesarean sections has not been determined yet. The current tendency is to use continual infusion of low doses, and bolus administration should be avoided.

Keywords: ANESTHESIA, Regional: spinal block, epidural; DRUGS: oxytocin; SURGERY, Obstetric: cesarean section.

INTRODUÇÃO

É prática rotineira em anestesia obstétrica a administração de ocitocina, após a dequitação, em gestantes submetidas à cesariana. A ocitocina promove contração da musculatura lisa uterina, reduzindo a perda sanguínea no local de descolamento placentário. Por isso, sua utilização tanto profilática quanto terapêutica, se justifica por diminuir a incidência de hemorragia após o parto¹⁻³. No entanto, por não ser desprovida de ações extra-uterinas, o uso inadequado da ocitocina exógena pode levar a conseqüências deletérias para a paciente. Desta forma, esta revisão teve o intuito de discutir o uso racional da ocitocina pelo anestesiológico, estudando suas principais ações no organismo e as recomendações de como utilizá-la na prática clínica.

*Recebido do (Received from) Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HU-FMUSP)

1. Anestesiologista do HU-FMUSP
2. Doutora em Anestesiologia pela FMUSP; Supervisora da Anestesia Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP
3. Professor Doutor da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP

Apresentado (Submitted) em 12 de julho de 2006
Aceito (Accepted) para publicação em 27 de fevereiro de 2007

Endereço para correspondência (Correspondence to):
Eduardo Tsuyoshi Yamaguchi
Rua Cristiano Viana, 116 / 153 — Jardim América
05411-000 São Paulo, SP
E-mail: edu115@uol.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2007

FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA

Historicamente, a utilização de “extratos” da hipófise posterior tem sido realizada desde 1901 em situações de hemorragia pós-parto ⁴. Em 1928, Kamm e col. diferenciaram esse “extrato” em duas frações: ocitócica e vasopressora ⁵. Apesar de sua estrutura ter sido definida em 1953 ⁶, a ocitocina pura passou a estar disponível na prática clínica somente em 1957.

A ocitocina é um polipeptídeo sintetizado nos núcleos paraventricular e supra-óptico do hipotálamo e armazenado na neuro-hipófise ⁷. Estruturalmente, sua molécula tem conformação em anel, de grande importância na determinação de seus efeitos biológicos. Mais importante, ainda, é a semelhança que a sua molécula apresenta com a do hormônio antidiurético (ADH), diferindo apenas pela substituição de dois aminoácidos, o que justifica as propriedades antidiurética e vasoativa da ocitocina quando administrada em altas doses; além disso, ambos são degradados pelas mesmas aminopeptidases.

A liberação da ocitocina pela neuro-hipófise ocorre de maneira pulsátil, e é determinada por estímulos neuro-sensoriais como sucção do mamilo, estímulos no trato genital inferior e dilatação cervical. O aumento da osmolaridade plasmática também determina liberação de ocitocina e de ADH ⁸. Por outro lado, o etanol suprime a liberação tanto da ocitocina, e também do ADH, tendo interesse o fato de que no passado o etanol chegou a ser usado como inibidor do trabalho de parto.

A ocitocina exógena pode estimular a frequência e a força da atividade contrátil da musculatura lisa uterina em qualquer momento. No entanto, nos dois primeiros trimestres da gestação isso só ocorre com doses muito elevadas, havendo redução sustentada no potencial de repouso da membrana ⁹. Essa resistência do músculo liso uterino deve-se ao fato dos efeitos da ocitocina serem altamente dependentes da ação do estrógeno. Sob influência estrogênica, os receptores específicos para a ocitocina existentes no miométrio alteram sua densidade nos vários estágios do trabalho de parto. Em decorrência dessa influência hormonal, a capacidade de resposta uterina aumenta cerca de oito vezes entre a vigésima e a trigésima nona semanas de gestação. Nesta fase, apesar de haver grande variabilidade individual, o trabalho de parto pode ser deflagrado com quantidades pequenas como 0,5 mU.min⁻¹ de ocitocina. A ocitocina, ligando-se a seu receptor, promove ativação da fosfolipase C e a liberação do Ca⁺⁺ intracelular através do inositol-1,4,5-trifosfato, além da ativação direta ou induzida por despolarização dos canais de Ca⁺⁺ sensíveis à voltagem. Esses eventos foram possíveis de serem descritos após a clonagem de receptor humano de ocitocina, porém os mecanismos sinalizadores que são mediadores dos efeitos da ocitocina no hipotálamo, hipófise e útero ainda não são conhecidos ¹⁰. No útero, a ocitocina apresenta duas funções, regular a atividade contrátil do miométrio e promover a produção de

prostaglandinas pelas células endometriais/deciduais ¹¹. As prostaglandinas também desempenham um importante papel na atividade contrátil do miométrio. De maneira similar à ocitocina, a sensibilidade do útero às prostaglandinas aumenta, à medida que a gestação progride. No entanto, elas parecem ser mais eficazes na indução das contrações uterinas nas primeiras semanas de gestação, quando comparadas à ocitocina ⁸.

A meia-vida da ocitocina varia de 5 a 17 minutos ^{12,13}, sendo que a forma ativa da molécula liga-se pouco às proteínas plasmáticas. A depuração é renal e hepática, e apenas uma pequena fração é excretada inalterada na urina. Embora, haja evidência da passagem da ocitocina pela placenta de primatas, não se sabe ao certo a extensão em que o hormônio atravessa a placenta humana ¹⁴.

Durante a gestação a concentração plasmática da ocitocinase (cistil-aminopeptidase) aumenta cerca de dez vezes ¹⁵. Essa enzima é aparentemente derivada da placenta e é capaz de degradar tanto a ocitocina quanto o ADH, sendo responsável por regular a concentração da ocitocina no útero. Provavelmente, essa aminopeptidase tenha pouca ação sobre a ocitocina plasmática, pois a meia-vida do hormônio é similar em gestantes em trabalho de parto e em homens, ou seja, aparentemente a sua metabolização não depende da concentração da aminopeptidase plasmática ^{12,16,17}.

AÇÕES EXTRA-UTERINAS

Além da contração da musculatura lisa uterina e do mioepitélio que circunda as ramificações alveolares da glândula mamária, a ocitocina determina efeitos sistêmicos como relaxamento da musculatura lisa vascular, promovendo vasodilatação; ocorre, então, redução da pressão arterial sistólica e principalmente da pressão arterial diastólica, além de taquicardia reflexa. Essa vasodilatação, geralmente temporária, pode ser clinicamente significativa quando ocorre administração em *bolus* da ocitocina, podendo determinar diminuição da perfusão coronariana e colapso cardíaco; tais efeitos tendem a serem mais proeminentes na vigência de anestesia geral ⁸. Foi demonstrado que a associação da administração em *bolus* de ocitocina com anestesia geral poderia levar a redução em até 30% da pressão arterial média após 10 a 40 segundos da injeção, com duração de até 210 segundos ¹⁸.

Os efeitos cardiovasculares da ocitocina são conhecidos a partir de vários estudos publicados ¹⁸⁻²¹. Apesar de apresentar um amplo índice terapêutico, a administração de ocitocina pode determinar redução significativa da resistência vascular periférica e aumento do débito cardíaco. Inicialmente, este aumento era creditado apenas ao fenômeno de autotransfusão materna após a dequitação, porém foi demonstrado que o débito cardíaco também aumenta quando a ocitocina é administrada em *bolus* no início da gestação (em curetagem uterina, por exemplo). Sugeriu-se, então, que a ocitocina sintética pura exercesse um efeito β -estimu-

lante, aumentando o cronotropismo e o inotropismo e promovendo vasodilatação periférica. Como, até o momento, isso ainda não foi comprovado, e também pelo fato de as alterações cardíacas aparecerem de 10 a 20 segundos após a vasodilatação, parece ser mais provável que este fenômeno tenha origem reflexa. Mais importante, ainda, é o fato de que os efeitos cardiovasculares parecem ser decorrentes da administração excessiva de ocitocina e não do seu conservante ²².

Dessa forma, deve ficar claro que as gestantes que não apresentam comprometimento cardíaco tendem a tolerar a vasodilatação e suas conseqüências cardiovasculares após a administração da ocitocina em *bolus* ou em doses excessivas. No entanto, tal atitude pode ser fatal em gestante sob anestesia (seja bloqueio espinal ou anestesia geral) apresentando hipovolemia, ou com alteração prévia no sistema cardiovascular, seja ela por valvopatia, hipertensão arterial, débito cardíaco fixo ou doença do próprio músculo cardíaco. A ação antidiurética também é observada quando altas doses são administradas, tendo sido descritos casos de intoxicação hídrica com hiponatremia secundária à retenção de água livre, resultando em edema pulmonar, convulsões, coma e até morte ²³⁻²⁶. No entanto, deve ser ressaltado que quando utilizada em doses consideradas fisiológicas, na ausência de expansão volêmica excessiva, a ocitocina sintética pura raramente determina ação antidiurética ^{27,28}.

UTILIZAÇÃO NA PRÁTICA CLÍNICA DO ANESTESIOLOGISTA EM CESARIANAS

A utilização profilática de ocitocina em cesarianas justifica-se por diminuir a incidência de atonia uterina, e conseqüente hemorragia pós-parto em até 40%, quando comparada ao placebo ou à infusão não profilática, além de reduzir a utilização de outros agentes uterotônicos ^{1,2}.

Em algumas circunstâncias a ocorrência de atonia uterina pode estar aumentada como, por exemplo, quando há hiperdistensão uterina (gestação múltipla, polidrâmnio, macrossomia fetal, etc). No entanto, demonstrou-se que em pacientes que evoluíram para histerectomia no puerpério imediato, identificou-se algum fator de risco para sangramento obstétrico aumentado em apenas 74% dos casos. Um quarto destas pacientes não apresentava nenhum fator de risco, reforçando a necessidade da utilização profilática destes uterotônicos, já que a atonia uterina é a principal causa de hemorragia no puerpério imediato ²⁹.

Segundo o *British National Formulary*, a ocitocina deve ser administrada lentamente na dose de 5 UI após o nascimento ³⁰. No entanto, apesar da sua grande utilização em cesarianas, até o momento não existe consenso em relação à dose e à velocidade adequadas de infusão. O que se observa é que a sua utilização acaba sendo empírica com regimes de infusão de acordo com a experiência de cada instituição. Existem poucos trabalhos publicados comparando doses e velocidades diferentes de infusão da ocitocina. Munn e col.

demonstraram que a utilização de altas doses de ocitocina (80 UI em 500 mL de solução de Ringer com lactato) em infusão contínua (2.667 mU.min⁻¹) era superior na prevenção da hemorragia pós-parto cesariana quando comparada à infusão com doses menores (10 UI em 500 mL de Ringer com lactato — infusão de 333 mU.min⁻¹), porém não determinava diferenças em relação aos efeitos colaterais; além disso, utilizando-se doses mais elevadas reduziu-se a necessidade de utilização de outros agentes uterotônicos ³¹. Fixando-se a velocidade de infusão (1 UI.min⁻¹), não houve vantagem em se administrar dose total superior a 5 UI de ocitocina em cesarianas eletivas ³². Provavelmente, não há necessidade de doses maiores de ocitocina porque a concentração de receptores miométrais atinge seu pico na gravidez de termo sob ação do estrógeno ³³.

A tendência atual é de se utilizar doses reduzidas de ocitocina para promover contração uterina efetiva. Isso decorre do fato de serem necessárias doses mais reduzidas de ocitocina para indução e manutenção do trabalho de parto. Sarna e col., utilizando dose de 1 UI.min⁻¹, descrevem vários casos de hipotensão arterial após o nascimento, sendo necessária a utilização de vasopressor ³². Infundindo-se doses menores 0,024 UI.min⁻¹, obteve-se resultados clinicamente satisfatórios sem efeitos colaterais significativos em gestantes submetidas à cesariana com anestesia peridural ^{34,35}. Carvalho e col. demonstraram que com 0,35 UI de ocitocina consegue-se contração uterina adequada em gestantes submetidas à cesariana eletiva sob bloqueio espinal; no entanto, os autores ressaltam a importância da técnica de extração placentária, já que em seu estudo ocorreu um tempo considerado longo para a extração placentária após a retirada do bebê, permitindo tempo suficiente para que esta dose reduzida de ocitocina promovesse contração uterina satisfatória ³⁶. Por outro lado, gestantes submetidas à cesariana por falha de indução do trabalho de parto, que já haviam recebido ocitocina previamente em infusão contínua, necessitaram de uma dose mínima nove vezes maior (3 UI em infusão rápida), sugerindo a ocorrência de dessensibilização do receptor de ocitocina após sua administração exógena durante o trabalho de parto ³⁷.

Os problemas advindos da utilização da ocitocina ocorrem especialmente quando estas são utilizadas em doses altas e, principalmente, quando a administração é feita em *bolus*. Nessa situação, já foi descrito caso de óbito após a administração de 10 unidades de ocitocina em *bolus* em gestante hipovolêmica ³⁸. Recomenda-se a utilização de 5 UI de ocitocina administrada lentamente para promover a contração uterina e diminuir a perda sanguínea ³⁹. O que não está determinado, ainda, é o que seria "lentamente", ou seja, qual a velocidade de infusão mais adequada ⁴⁰. Será que se trata apenas de diluir a medicação na solução de infusão e aumentar a velocidade de gotejamento de acordo com a avaliação do obstetra? Bolton e col. demonstraram que houve mudança na conduta da utilização da ocitocina no Reino Unido. Em uma primeira fase do estudo, verificaram que

87% dos anesthesiologistas consultados utilizavam 10 UI de ocitocina em *bolus*, tanto em cesarianas eletivas quanto em situações de hemorragia pós-parto. Após a publicação de relatos de óbito materno advindo da utilização inadequada da ocitocina³⁸, os autores observaram uma mudança na conduta clínica desses anesthesiologistas, já que a partir de então apenas 23% mantinham a conduta anterior⁴¹.

Em relação à via de administração, apesar da via intramiométrica promover contratilidade uterina eficiente como a via venosa, ela determina maiores alterações hemodinâmicas (hipotensão arterial e taquicardia) o que pode ser prejudicial em pacientes com baixa reserva cardíaca ou hipovolêmicas⁴².

A ocitocina não é o único uterotônico disponível, porém a restrição aos demais agentes ocorre devido aos efeitos colaterais que eles determinam. Os derivados do ergot podem levar à hipertensão arterial, sendo contra-indicados em pacientes hipertensas. As prostaglandinas, por outro lado, podem determinar hipotensão arterial, broncoespasmo e efeitos gastrintestinais (náusea, vômito e diarreia). Existe relato de caso de edema agudo de pulmão após a administração intra-miométrica de prostaglandina F₂α (Carboprost®) em gestante com atonia uterina não responsiva à ocitocina ou derivados do ergot⁴³.

Portanto, a ocitocina permanece como fármaco de primeira linha na prevenção de atonia uterina em gestantes submetidas à cesariana, especialmente por seu grande índice terapêutico. Por reduzir a incidência de hemorragia após o parto, sua utilização profilática é perfeitamente justificável. Apesar de estar disponível para a prática clínica há quase 50 anos, ainda não está estabelecido qual o regime adequado de sua infusão em cesarianas. A tendência atual é a utilização em infusão contínua de doses reduzidas, devendo ser evitada a administração em *bolus*.

Oxytocin in Cesarean Sections. What Is the Best Way to Use It?

Eduardo Tsuyoshi Yamaguchi, TSA, M.D.; Mônica Maria Sialy Capel Cardoso, TSA, M.D.; Marcelo Luis Abramides Torres, TSA, M.D.

INTRODUCTION

The administration of oxytocin, after uterine emptying, is routine in obstetric anesthesia in parturients undergoing cesarean sections. It promotes the contraction of the uterine smooth muscle, reducing blood loss at the place of placental detachment. Therefore, both its prophylactic and therapeutic use are justified to decrease the incidence of postpartum hemorrhage¹⁻³. However, since it also has extra-uterine actions, the improper use of exogenous oxytocin can have deleterious consequences for the patient. Thus, the objective

of this article was to discuss the rational use of oxytocin by the anesthesiologist, studying its main actions in the body, and the recommendations for its use in clinical practice.

PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY

Historically, posterior pituitary gland "extract" have been used since 1901 in the presence of postpartum hemorrhage⁴. In 1928, Kamm et al. separated this "extract" in two fractions: oxytocic and vasopressor⁵. Although its structure was defined in 1953⁶, pure oxytocin was available for clinical use only in 1957.

Oxytocin is a polypeptide synthesized in the paraventricular and supraoptic nucleus of the hypothalamus and stored in the neurohypophysis⁷. Structurally, its molecule has a ring conformation, which is extremely important to determine its biological effects. Even more important is the similarity of its molecule with the anti-diuretic hormone (ADH), differing only by the substitution of two amino acids, what explains its anti-diuretic and vasoactive properties when administered in high doses; besides, both are degraded by the same aminopeptidases.

Oxytocin is released by the neurohypophysis in intermittent bursts, determined by neurosensory stimuli, such as sucking the nipple, stimulation of the inferior genital tract, and cervical dilation. The increase in plasma osmolality⁸ also triggers the release of oxytocin and ADH⁸. On the other hand, ethanol suppresses the release of both oxytocin and ADH, and it is interesting that in the past, ethanol was used to inhibit labor.

Exogenous oxytocin can stimulate the frequency and the strength of uterine smooth muscle contraction at any time. However, in the first two trimesters it only happens with extremely high doses, with sustained reduction in resting membrane potential⁹. This resistance of the uterine smooth muscle occurs because the effects of oxytocin are highly dependent on the actions of estrogen. Under the influence of estrogen, the density of receptors specific for oxytocin in the myometrium varies in the different stages of labor. As a consequence of this hormonal influence, the capacity of the uterine response increases about eight times between the 20th and 39th weeks of gestation. In this phase, although there is great individual variability, labor can be triggered with small amounts of oxytocin, such as 0.5 mU.min⁻¹. When oxytocin binds to its receptor, it activates phospholipase C and the intracellular release of Ca⁺⁺ via inositol-1,4,5-triphosphate, and also causes direct activation or activation induced by the depolarization of voltage-gated Ca⁺⁺ channels. It was possible to describe those events after cloning the human receptor for oxytocin, although the signaling mechanisms that mediate the effects of oxytocin in the hypothalamus, pituitary gland, and uterus are unknown¹⁰.

In the uterus, oxytocin has two functions, regulate the contractile activity of the myometrium and promote the production of prostaglandins by endometrial/decidual cells¹¹.

Prostaglandins also have an important role in the contractile activity of the myometrium. Similar to oxytocin, the sensitivity of the uterus to prostaglandins increases with the progression of the pregnancy. However, when compared with oxytocin, they seem to be more effective in inducing uterine contractions in the first weeks of pregnancy⁸.

The half-life of oxytocin varies from 5 to 17 minutes^{12,13}, and the activated molecule has reduced binding to plasma proteins. It is cleared by the kidneys and liver, and only a small fraction is excreted unchanged in the urine. Although there is evidence that oxytocin crosses the placental barrier in primates, it is unknown the extension of this crossing in the human placenta¹⁴.

During pregnancy, the plasma concentration of oxytocinase (cystil aminopeptidase) increases approximately ten times¹⁵. This enzyme is apparently derived from the placenta and is capable of degrading both oxytocin and ADH, and it is responsible for regulating the uterine concentration of oxytocin. It is possible that this aminopeptidase has little action on plasma oxytocin, since the half-life of the hormone is similar in parturients in labor and in men, i.e., apparently its metabolism does not depend on the plasma concentration of aminopeptidase^{12,16,17}.

EXTRA-UTERINE ACTIONS

Besides contraction of the uterine smooth muscle and myoepithelium that surrounds the alveolar ramifications in the breast, oxytocin has systemic effects, such as relaxation of the smooth muscle of the vessels, promoting vasodilation; this leads to a reduction in systolic blood pressure and, especially, of the diastolic blood pressure, besides reflex tachycardia. This vasodilation, usually temporary, can be clinically significant when oxytocin is administered in bolus, and may lead to a reduction in coronary perfusion and cardiac collapse; these effects are more prominent in the presence of general anesthesia⁸. It was demonstrated that the association of the bolus administration of oxytocin with general anesthesia could reduce mean arterial pressure by up to 30% 10 to 40 seconds after the injection, lasting up to 210 seconds¹⁸.

The cardiovascular effects of oxytocin are known from studies that have been published¹⁸⁻²¹. Although it has a wide therapeutic index, the administration of oxytocin may cause a significant reduction in peripheral vascular resistance and increase in cardiac output. Initially, it was believed that this increase was due to maternal self-transfusion after detachment of the placenta, but it has been shown that the cardiac output also increases when a bolus of oxytocin is administered in the beginning of the pregnancy (in uterine curettage, for example). It was then suggested that pure synthetic oxytocin had a β -stimulating action, increasing chronotropism and inotropism, and promoting peripheral vasodilation. Since this has not been proven yet and the cardiac changes appear from 10 to 20 seconds after vasodilation, it is more

probable that this is a reflex phenomenon. More importantly, the cardiovascular effects seem a consequence of the excessive administration of oxytocin and not of its preservative²². Thus, it should be clear that parturients that do not have cardiac disorders tolerate the vasodilation, and its cardiovascular consequences, after the administration of bolus or excessive doses of oxytocin. However, this can be fatal in parturients under anesthesia (may it be spinal block or general anesthesia) who present hypovolemia or with pre-existing disorders of the cardiovascular system, such as valvulopathy, hypertension, fixed cardiac output, or disease of the myocardium.

The anti-diuretic action is also observed when high doses are administered, and cases of water intoxication with hyponatremia secondary to the retention of free water, resulting in pulmonary edema, seizures, coma, and death²³⁻²⁶ have been reported. However, it should be mentioned that when used in physiological doses, in the absence of increased volemia, pure synthetic oxytocin rarely has an anti-diuretic action^{27,28}.

USE BY ANESTHESIOLOGISTS IN CESAREAN SECTIONS

The prophylactic use of oxytocin in cesarean sections is justified because it reduces the incidence of uterine atonia, and the consequent postpartum hemorrhage, in up to 40% of the patients when compared to placebo or to the nonprophylactic administration of this drug, and it also reduces the use of other uterotonic agents^{1,2}.

The incidence of uterine atonia can be increased in some circumstances as, for example, when there is uterine hyperdistension (multiple pregnancy, polydramnios, fetal macrosomia, and etc.). However, it has been demonstrated that only 74% of the patients who evolved for hysterectomy immediately postpartum had any risk factor for obstetric bleeding. One quarter of these patients did not have any risk factors, indicating the need for prophylactic uterotonics, since uterine atonia is the main cause of postpartum hemorrhage²⁹.

According to the British National Formulary, oxytocin should be administered slowly at a dose of 5 IU after delivery³⁰. However, despite its wide use in cesarean sections, there is no consensus regarding the adequate dose and speed of infusion. Its use is empirical, with infusion regimens based on the experience of each institution.

There are few works comparing different doses and speed of infusion of oxytocin. Munn et al. demonstrated that the continual infusion (2,667 mU.min⁻¹) of high doses of oxytocin (80 IU in 500 mL of Ringer's lactate) was superior to low doses (10 IU in 500 mL of Ringer's lactate at 333 mU.min⁻¹) in the prevention of post-cesarean section hemorrhage, but they did not indicate the differences regarding side effects; besides, the use of higher doses decreased the need of other uterotonic agents³¹. In elective cesarean sections, there was no advantage in administering a total dose higher than 5 IU when the speed of infusion was fixed (1 IU.min⁻¹)³². Higher doses of oxytocin are probably not necessary because

the concentration of myometrial receptors reaches its peak at term under the influence of estrogen³³.

The current tendency is to use smaller doses of oxytocin to promote effective uterine contraction, because smaller doses are necessary to induce and maintain labor. Sama et al., using a dose of 1 IU.min⁻¹, described several cases of hypotension after delivery, which required the use of a vasopressor³². Clinically satisfactory results without significant side effects were obtained infusing a smaller dose, 0.024 IU.min⁻¹, in parturients undergoing cesarean section with epidural anesthesia^{34,35}. Carvalho et al. demonstrated that adequate uterine contraction is achieved with 0.35 IU of oxytocin in women undergoing elective cesarean section under spinal anesthesia; however, the authors stressed the importance of the technique of placental extraction, because in their study there was a considerably long time between the removal of the baby and placental extraction, allowing enough time for this reduced dose of oxytocin to promote satisfactory uterine contraction³⁶. On the other hand, in parturients undergoing cesarean section for failure in inducing labor, who had already received oxytocin in continual infusion, the minimal dose was nine times greater (rapid infusion of 3 IU), suggesting that there was desensitization of the oxytocin receptor after exogenous administration during labor³⁷.

The problems secondary to the use of oxytocin occur especially with high doses and, mainly, with bolus administration. A case of death after the bolus administration of 10 units of oxytocin in a hypovolemic parturient has been reported³⁸. The slow administration of 5 IU of oxytocin is recommended to promote uterine contraction and decrease blood loss³⁹. The definition of "slow", i.e., the most adequate speed of infusion, has not been determined yet⁴⁰. Is it simply the case of diluting the drug in the infusing solution and increasing the speed of administration according to the evaluation of the obstetrician? Bolton et al. demonstrated that there was a change in the use of oxytocin in the United Kingdom. In the first phase of the study, they determined that 87% of the anesthesiologists consulted used a bolus dose of 10 IU of oxytocin, both in elective cesarean sections and in postpartum bleeding. After reports of maternal death due to the inadequate use of this drug³⁸, the authors observed a change in the clinical conduct of these anesthesiologists, because only 23% of them maintained the older conduct⁴¹.

Regarding the route of administration, although the intramyometrial administration promotes uterine contractility as efficiently as the intravenous route, it causes more hemodynamic changes (hypotension and tachycardia), which can be detrimental in patients with low cardiac reserve or hypovolemic⁴². Oxytocin is not the only uterotonic available; however, there are restrictions to the other agents due to their side effects. Ergot derivatives can cause hypertension, being contraindicated in hypertensive patients. On the other hand, prostaglandins can cause hypotension, bronchospasm, and gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, diarrhea). There is a report of acute pulmonary edema after the intra-

myometrial administration of prostaglandin F2 α (Carboprost®) in parturients with uterine atonia non-responsive to oxytocin or ergot derivatives⁴³.

Therefore, oxytocin remains the first line drug in the prevention of uterine atonia in parturients undergoing cesarean sections, especially due to its high therapeutic index. To reduce the incidence of post-partum hemorrhage, its prophylactic use is justified. Although it has been available for clinical use for almost 50 years, the adequate infusion regimen for cesarean sections has not been established yet. The current tendency is to use the continual infusion of low doses, avoiding the bolus administration.

REFERÊNCIAS — REFERENCES

1. Prendiville W, Elbourne D, Chalmers I — The effects of routine oxytocin administration in the management of the third stage of labour: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998;95:3-16.
2. Nordstrom L, Fogelstam K, Gridman G et al. — Routine oxytocin in the third stage of labour: a placebo controlled randomized trial. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997;104:781-786.
3. Rogers J, Wood J, McCandish R et al. — Active versus expectant management of third stage labour: the Hinchingsbrooke randomized controlled trial. *Lancet*, 1998;351 693-699.
4. Bell WB — The pituitary body and the therapeutic value of the infundibular extract in shock, uterine atony and untestinal paresis. *Br Med J*, 1909;2:1609.
5. Kamm O, Aldrich TB, Grote IW et al. — The active principles of the posterior lobe of the pituitary gland: I. The demonstration of the presence of two active principles: II. The separation of the two principles and their concentration in the form of potent solid preparations. *J Am Chem Soc*, 1928;50:573.
6. DuVigneaud V, Ressler C, Swan JM et al. — The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. *J Am Chem Soc*, 1953;75:4879.
7. Shyken JM, Petrie RH — The use of oxytocin. *Clinics in Perinatology*, 1995;22:907-931.
8. Graves CR — Fármacos que Provocam Contração ou Relaxamento do Útero, em: Goodman & Gilman — As Bases Farmacológicas da Terapêutica, 8ª Ed, New York, McGraw-Hill, 1996; 693-700.
9. Kao CY — Electrophysiological Properties of the Uterine Smooth Muscle, em: Wynn RM — Biology of the Uterus, 2ª Ed, New York, Plenum, 1977;423-496.
10. Kimura T, Makino Y, Saji F et al. — Molecular characterization of a cloned human oxytocin receptor. *Eur J Endocrinol*, 1994;131: 385-390.
11. Bossmar T, Akerlund M, Fantoni G et al. — Receptors and myometrial responses to oxytocin and vasopressin in pre-term and term human pregnancy: effects of the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Obstet Gynecol*, 1994;171:1634-1642.
12. Amico JA, Seitchik J, Robinson AG — Studies of oxytocin in plasma of women during hypocontractile labor. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985;58:274-279.
13. Ryden G, Sjöholm K — Half-life of oxytocin in blood of pregnant and non-pregnant women. *Acta Endocrinologica*, 1969;61: 425-431.
14. Roy AC, Karim SMM — Significance of the inhibition of prostaglandins and cyclic GMP of oxytocinase activity in human pregnancy and labour. *Prostaglandins*, 1983;25:55-70.

15. Majkic-Singh N, Vukonic A, Spasic S et al. — Oxytocinase (CAP) in serum during normal pregnancy. *Clin Biochem*, 1982;15:152-153.
16. Mitchell MD, Flint APF, Bibby J et al. — Rapid increases in plasma prostaglandin concentration after vaginal examination e amniotomy. *BMJ*, 1977;2:1183-1185.
17. Thornton S, Davison JM, Baylis PH — Effect of human pregnancy on metabolic clearance rate of oxytocin. *Am J Physiol*, 1980;259:R21-R24.
18. Weiss Jr FR, Markello R, MO B et al. — Cardiovascular effects of oxytocin. *Obstet Gynecol*, 1975;46:211-214.
19. Bonica JJ — Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia. Philadelphia, FA Davis, 1972.
20. Kitchen AH — Some actions of oxytocin on the cardiovascular system in man. *Clin Sci*, 1959;8:399.
21. Andersen TW, DePadua CB, Stenger V et al. — Cardiovascular effects of rapid intravenous injection of synthetic oxytocin during elective cesarean section. *Clin Pharmacol Ther*, 1965;6:345-349.
22. Katz RL — Antiarrhythmic and cardiovascular effects of synthetic oxytocin. *Anesthesiology*, 1964;25:653-661.
23. Liggins GC — The treatment of missed abortion by high dosage syntocinon intravenous infusion. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*, 1962;69:277-281.
24. Pittman GC — Water intoxication due to oxytocin: report of a case. *New Engl J Med*, 1963;268:481-482.
25. Heytens L, Camu F — Pulmonary edema during cesarean section related to the use of oxytocic drugs. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1984;35:155-164.
26. Shahin J, Guharoy SR — Pulmonary edema possibly developing secondary to the intravenous administration of oxytocin. *Vet Hum Toxicol*, 1991;33:587-588.
27. Hays RM — Agents Affecting the Renal Conservation of Water, ed: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW et al. — The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th Ed, New York, Macmillan, 1985.
28. Saunders WG, Munsick RA — Antidiuretic potency of oxytocin in women post partum. *Am J Obstet Gynecol*, 1966;95:5-11.
29. Clark SL, Sze-Ya Y, Phelan JP et al. — *Obstet Gynecol*, 1984;64:376-380.
30. British Medical Association — British National Formulary, 44th Ed, London, British Medical Association/British Pharmaceutical Society of Great Britain, 2002.
31. Munn MB, Owen J, Vincent R et al. — Comparison of two oxytocin regimens to prevent uterine atony at cesarean delivery: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2001;98:386-390.
32. Sarna MC, Soni AK, Gómez M et al. — Intravenous oxytocin in patients undergoing elective cesarean section. *Anesth Analg*, 1997;84:753-756.
33. Kimura T, Tanizawa O, Mori K et al. — Structure and expression of a human oxytocin receptor. *Nature*, 1992;356:526-529.
34. Zarzur E — A ocitocina e a operação cesariana. *Rev Bras Anest*, 1992;42:293-295.
35. Zarzur E — Intravenous oxytocin in patients undergoing elective cesarean section. *Anesth Analg*, 1998;86:1334.
36. Carvalho JCA, Balki M, Kingdom J et al. — Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: a dose-finding study. *Obstet Gynaecol*, 2004;104:1005-1009.
37. Balki M, Ronayne M, Davies S et al. — Minimum oxytocin dose requirement after cesarean delivery for labor arrest. *Obstet Gynecol*, 2006;107:45-50.
38. Lewis G, Drife J, eds — Why mothers die 1997-1999. The fifth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. London: RCOG Press, 2001.
39. Wee MYK, Brown H, Reynolds F — The national institute of clinical excellence (NICE) guidelines for caesarean sections: implications for anaesthetist. *Int J Obstet Anesth*, 2005;14:147-158.
40. Khan MM, Gupta S, Radford P et al. — Dose of oxytocin after caesarean section. *Anaesthesia*, 2002;57:110.
41. Bolton TJ, Randal K, Yentis SM — Effect of the confidential enquiries into maternal deaths on the use of syntocinon at caesarean section in the UK. *Anaesthesia*, 2003;58:277-279.
42. Dennehy KC, Rosaeg OP, Cicutti NJ et al. — Oxytocin injection after caesarean delivery: intravenous or intramyometrial. *Can J Anaesth*, 1998;45:635-639.
43. De La Torre MRR, Alonso JIG, Fernández MG — Edema pulmonar em uma cesárea relacionado com la administración de 15-metil prostaglandina F2alpha. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 2004;51:104-107.

RESUMEN

Yamaguchi ET, Cardoso MMSC, Torres MLA — Ocitocina en Cesáreas. ¿Cuál Es la Mejor Manera de Utilizarla?

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: La ocitocina es un uterotónico utilizado en anestesia obstétrica, cuya administración, tanto profiláctica, como terapéutica, se justifica por reducir la incidencia de hemorragia después del alumbramiento. Sin embargo, todavía no se estableció el régimen ideal de infusión en cesáreas electivas. Este estudio tiene la intención de revisar las principales características fisiológicas y farmacológicas de la ocitocina y discutir su uso racional por parte de los anestesiólogos, teniendo en cuenta sus efectos colaterales.

CONTENIDO: La ocitocina es producida por el hipotálamo y almacenada por la hipófisis posterior. En el útero, hay una contracción de la musculatura lisa que es bastante importante para el control de la hemorragia después de la expulsión de la placenta. Actúa también en otros sistemas, siendo relevante la reducción de la resistencia vascular periférica con la consecuente hipotensión arterial. Las acciones extra-uterinas pasan a ser importantes cuando la ocitocina se crea en altas dosis o en bolus, especialmente en embarazadas bajo anestesia (sea bloqueo espinal o anestesia general) presentando hipovolemia, o con alteración previa en el sistema cardiovascular. Diversos regímenes de infusión han sido estudiados, variando la dosis y/o la velocidad de infusión en la tentativa de establecer cuál es la manera más adecuada para su utilización.

CONCLUSIONES: La ocitocina permanece como fármaco de primera elección para la prevención y el tratamiento de la atonía uterina después de la cesárea, especialmente por su amplio espectro terapéutico. A pesar de estar disponible para la práctica clínica hace casi 50 años, todavía no está establecido cuál es el régimen adecuado de su infusión en cesáreas. La tendencia actual es la utilización en infusión continua de dosis reducidas, debiendo ser evitada la administración en bolus.